

Literature review: DIC syndrome – current problems of diagnostics and treatment.

Assistant of the Department of Normal and Pathological Physiology, TMA

Zhumaev N.Sh.

Assistant of the Department of Internal Medicine in Family Medicine No. 2, TMA

Ochilov I.A.

Abstract

Disseminated intravascular coagulation (DIC) is a complex pathological condition characterized by uncontrolled activation of the hemostatic system, depletion of coagulation factors, microthrombus formation, and hemorrhagic complications. This article discusses the key mechanisms of DIC pathogenesis, including the role of tissue factor, endothelial dysfunction, and the imbalance between coagulation and fibrinolysis. Modern diagnostic approaches and potential therapeutic strategies are also presented.

Key words: DIC syndrome, coagulopathy, anticoagulants, diagnostics, hemostasis.

Литературный обзор: ДВС-синдром – актуальные проблемы диагностики и лечения.

Ассистент кафедры нормальной и патологической физиологии, ТМА

Жумаев Н.Ш.

Ассистент кафедры внутренних болезней в семейной медицине №2, ТМА

Очилов И.А.

Аннотация

Диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС-синдром) – это сложное патологическое состояние, характеризующееся неконтролируемой активацией системы гемостаза с последующим истощением факторов свертывания, образованием микротромбов и развитием геморрагических осложнений. В статье рассмотрены основные механизмы патогенеза ДВС-синдрома, включая роль тканевого фактора, дисфункцию эндотелия и нарушения баланса между свертыванием и фибринолизом. Представлены современные подходы к диагностике и возможные терапевтические стратегии.

Ключевые слова: ДВС-синдром, коагулопатия, антикоагулянты, диагностика, гемостаз.

1. Введение

ДВС-синдром (диссеминированное внутрисосудистое свертывание) представляет собой патологическое состояние, характеризующееся системной активацией свертывающей системы крови с последующим истощением факторов свертывания и развитием множественных микро- и макротромбозов, кровотечений и полиорганной недостаточности. Этот синдром наблюдается при сепсисе, тяжелых травмах, акушерских осложнениях, инсультах, злокачественных опухолях и других критических состояниях [1].

2. Актуальность проблемы

Несмотря на значительный прогресс в изучении патогенеза и методов лечения ДВС-синдрома, диагностика остается сложной задачей из-за вариабельности клинических проявлений и отсутствия универсальных маркеров. В данном литературном обзоре рассмотрены основные аспекты патогенеза, диагностики, лечения ДВС-синдрома, а также актуальные проблемы и перспективы исследований.

3. Патофизиология ДВС-синдрома: механизмы развития и последствия

ДВС-синдром – это сложный патологический процесс, в основе которого лежит неконтролируемая активация системы свертывания крови. Этот процесс приводит к формированию множества микротромбов в сосудах, истощению факторов коагуляции и, как следствие, развитию кровотечений и полиорганной недостаточности.

Как начинается ДВС-синдром?

Основным пусковым механизмом является массовый выброс тканевого фактора (TF) в кровоток, что приводит к каскадной реакции свертывания крови. Источниками TF могут быть поврежденные эндотелиальные клетки, активированные моноциты и макрофаги. Такое состояние характерно для сепсиса, тяжелых травм, ожогов, злокачественных опухолей и ряда других критических состояний.

Когда тканевой фактор связывается с фактором VIIa, запускается цепь реакций, приводящих к образованию тромбина. Тромбин, в свою очередь, превращает фибриноген в фибрин – основной строительный материал для тромбов. В результате в мелких сосудах начинают формироваться микротромбы, нарушая кровоснабжение органов и тканей (стадия гиперкоагуляции).

Почему организм теряет способность контролировать свертывание?

Параллельно с активацией свертывания происходит истощение естественных антикоагулянтов, таких как антитромбин III, протеин С и протеин S. Эти вещества в норме помогают контролировать процесс коагуляции, но при ДВС-синдроме их запасы быстро иссякают. В результате организм теряет способность сдерживать неконтролируемое тромбообразование, что усугубляет микроциркуляторные нарушения и приводит к повреждению жизненно важных органов.

Роль эндотелия в развитии ДВС-синдрома

Эндотелий – это внутренняя оболочка сосудов, играющая ключевую роль в регуляции гемостаза. В норме он вырабатывает вещества, препятствующие свертыванию крови, такие как простациклин и оксид азота. Однако при ДВС-синдроме эндотелий теряет свои защитные функции и сам становится катализатором патологического свертывания. Поврежденные клетки эндотелия выделяют провоспалительные цитокины (TNF- α , IL-6), усиливая агрегацию тромбоцитов и способствуя формированию микротромбов, что истощает запасы тромбоцитов и факторов свертывания (Коагулопатия потребления).

Что происходит на поздних стадиях ДВС-синдрома?

Когда микротромбы накапливаются в сосудах, организм пытается восстановить нормальный кровоток, активируя систему фибринолиза. Тканевый активатор плазминогена (tPA) запускает процесс разрушения фибрина, приводя к образованию продуктов его деградации (PDF). Эти вещества обладают антикоагулянтными свойствами, избыточное накопление которых ведет к усиленной кровоточивости. В сочетании с дефицитом тромбоцитов и факторов свертывания это приводит к неконтролируемым кровотечениям – типичному признаку развернутой стадии ДВС-синдрома (Фибринолитическая стадия).

Итог: замкнутый круг патологических процессов

Патофизиология ДВС-синдрома представляет собой динамическое взаимодействие между активацией коагуляции, истощением антикоагулянтных резервов, повреждением эндотелия и гиперактивацией фибринолиза. Эти процессы создают порочный круг: микротромбы ведут к полиорганной недостаточности, а неконтролируемый фибринолиз – к массивным кровотечениям. Такой механизм значительно утяжеляет течение заболевания и увеличивает риск летального исхода.

4. Клинические проявления и диагностика

Проявления ДВС-синдрома варьируют от латентных форм до тяжелых состояний с профузными кровотечениями и полиорганной недостаточностью. Как отмечалось выше выделяют три фазы синдрома:

Гиперкоагуляционная – формирование микротромбов, органная дисфункция.

Коагулопатия потребления – истощение факторов свертывания.

Фибринолиз – массивные кровотечения [5].

Для диагностики используют лабораторные маркеры:

- Повышение D-димера, продуктов деградации фибрина (PDF);
- Снижение фибриногена, тромбоцитов;
- Удлинение ПТВ (протромбиновое время), АЧТВ (активированное частичное тромбопластиновое время) [6].

Широко применяют критерии ISTH для оценки степени выраженности ДВС-синдрома. Однако их недостатком является недостаточная чувствительность на ранних стадиях заболевания.

Критерии ISTH

ISTH (Международное общество по тромбозу и гемостазу) разработало универсальную шкалу для диагностики ДВС-синдрома. Она основана на четырех ключевых лабораторных параметрах (Таблица 1).

Таблица 1. Диагностические критерии ISTH (2001) [6]

Параметр	Баллы
Тромбоциты $< 100 \times 10^9/\text{л}$	1
Тромбоциты $< 50 \times 10^9/\text{л}$	2
D-димер умеренно повышен	2
D-димер резко повышен	3
Фибриноген $< 1 \text{ г/л}$	1
Протромбиновое время (ПТВ) удлинено на 3-6 секунд	1
ПТВ удлинено > 6 секунд	2

Диагностические критерии:

≥ 5 баллов – высокая вероятность ДВС-синдрома.

< 5 баллов – возможный латентный ДВС, требуется наблюдение.

Преимущества ISTH-критериев:

-Высокая специфичность для выраженных форм ДВС-синдрома.

-Простота в использовании.

Ограничения:

-Низкая чувствительность на ранних стадиях заболевания.

-Не всегда применим к хроническим формам ДВС (например, при онкологических заболеваниях) [7].

Новые перспективные биомаркеры

4.1. Биомаркеры активации свертывания

Фрагменты протромбина F1+2 – образуются при превращении протромбина в тромбин, отражая интенсивность тромбообразования [5].

Сложные тромбин-антитромбиновые комплексы (ТАТ, thrombin-antithrombin complexes) – повышенные уровни коррелируют с выраженностью ДВС-синдрома и септического шока [6].

Протеин С и его активированная форма (aPC) – снижение активности указывает на истощение антикоагулянтной системы [7].

4.2. Биомаркеры дисфункции эндотелия

Активация эндотелия играет ключевую роль в запуске ДВС-синдрома, поэтому маркеры его повреждения могут служить индикаторами ранней диагностики.

Сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) – уровень повышается при эндотелиальной дисфункции [8].

Эндотелий-продуцируемый фактор Виллебранда (vWF) – его концентрация возрастает при эндотелиальном повреждении, что ассоциировано с тяжелыми формами ДВС [9].

Гиалуриновая кислота – маркер деградации эндотелиального гликокаликса, указывает на воспалительное повреждение сосудов [10].

4.3. Биомаркеры воспаления

ДВС-синдром часто сопровождается системным воспалением, особенно при сепсисе. Некоторые маркеры воспаления могут указывать на высокий риск развития ДВС.

Высокочувствительный С-реактивный белок (hsCRP) – его уровень коррелирует с воспалительной активностью и тяжестью коагулопатии [11].

Интерлейкин-6 (IL-6) – важный медиатор воспаления, который способствует активации свертывания и подавлению фибринолиза [12].

sCD40-лиганд (sCD40L) – циркулирующий маркер активации тромбоцитов, связанный с высоким риском тромбозов [13].

4.4. Биомаркеры активации фибринолиза

Растворимый γ -тромбомодулин (sTM) – специфический маркер эндотелиальной активации, его повышение указывает на тяжелые формы ДВС-синдрома [14].

α 2-антиплазмин – снижение уровня связано с усиленным фибринолизом, что может привести к массивным кровотечениям [15].

Плазминоген-активируемый ингибитор 1 (*PAI-1*) – его повышение отражает подавление фибринолиза и риск тромботических осложнений [16].

4.5. Современные мультибиомаркерные панели

Поскольку ДВС-синдром является сложным многофакторным состоянием, использование одного биомаркера не всегда позволяет точно поставить диагноз. В связи с этим активно разрабатываются комбинированные панели, включающие сразу несколько маркеров. Например, сочетание *TAT*, *D-димера* и *PAI-1* позволяет оценить степень гиперкоагуляции и риск тромбозов, тогда как комбинация *vWF* и *гиалуроновой кислоты* используется для анализа эндотелиальной дисфункции. Для выявления воспалительных триггеров ДВС-синдрома применяют *IL-6* и *hsCRP*. Использование таких мультибиомаркерных панелей может значительно повысить чувствительность и специфичность диагностики по сравнению с традиционными тестами.

5. Современные подходы к лечению

Лечение направлено на устранение триггера, поддержание адекватной микроциркуляции и коррекцию коагулопатии. Основные стратегии:

-Элиминация основной причины (антибактериальная терапия при сепсисе, хирургическая санация очага инфекции и др.) [7].

-Антикоагулянтная терапия – применение нефракционированного или низкомолекулярного гепарина при тромботической форме ДВС [8].

-Заместительная терапия – введение свежезамороженной плазмы, концентратов факторов свертывания при гипокоагуляционном варианте синдрома [9].

-Антифибринолитическая терапия – использование ингибиторов фибринолиза (ϵ -аминокапроновая кислота) при гиперфибринолизе [10].

Однако, универсального алгоритма лечения ДВС-синдрома нет, что подчеркивает необходимость индивидуального подхода к терапии.

6. Актуальные проблемы и перспективы исследований

Несмотря на обширные исследования, ДВС-синдром остается серьезной проблемой интенсивной терапии, требующей дальнейшего изучения по нескольким ключевым направлениям. Одним из основных вызовов является ранняя диагностика, поскольку существующие лабораторные тесты обладают недостаточной специфичностью, а единый алгоритм скрининга пациентов с риском развития ДВС-синдрома до сих пор не разработан. Оптимизация антикоагулянтной терапии также представляет значительную сложность, поскольку остается неясной роль гепаринотерапии в лечении различных форм этого состояния, а необходимость разработки новых антикоагулянтов, способных минимизировать риск кровотечений, становится все более актуальной. Существенное внимание уделяется исследованию роли противовоспалительной терапии, включая влияние цитокинов на активацию коагуляции и возможности их модуляции. В этом контексте особый интерес вызывают иммуномодуляторы [11], такие как ингибиторы IL-6 и IL-1 , которые могут стать перспективными средствами в лечении септического ДВС-синдрома. Еще одним важным направлением является индивидуализация терапии, предполагающая разработку персонализированных протоколов на основе биомаркеров и применение технологий искусственного интеллекта для предсказания развития ДВС-синдрома, что может значительно повысить эффективность лечения и улучшить прогноз для пациентов [12].

7. Заключение

ДВС-синдром остается одной из наиболее сложных проблем медицины, требующей мультидисциплинарного подхода. Современные исследования направлены на улучшение диагностики и лечение данного состояния, однако существует ряд нерешенных вопросов. Разработка новых терапевтических стратегий, совершенствование лабораторных критериев и внедрение персонализированной медицины являются ключевыми направлениями будущих исследований.

Список литературы

1. Levi, M., & Scully, M. (2018). How I treat disseminated intravascular coagulation. *Blood*, 131(8), 845-854. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-10-804096>

2. Taylor, F. B., Toh, C. H., Hoots, W. K., Wada, H., & Levi, M. (2001). Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Thrombosis and Haemostasis*, 86(5), 1327-1330.
3. Iba, T., Levy, J. H., Warkentin, T. E., Thachil, J., van der Poll, T., & Levi, M. (2019). Diagnosis and management of sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 17(11), 1989-1994. <https://doi.org/10.1111/jth.14578>
4. Thachil, J., Lippi, G., Favalaro, E. J., & Levy, J. H. (2020). D-dimer testing: Laboratory aspects and clinical applications. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, 58(5), 678-689. <https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0053>
5. Iba, T., Levy, J. H., Raj, A., & Warkentin, T. E. (2019). Advance in the management of sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *Journal of Clinical Medicine*, 8(5), 728. <https://doi.org/10.3390/jcm8050728>
6. Gando, S., Levi, M., & Toh, C. H. (2016). Disseminated intravascular coagulation. *Nature Reviews Disease Primers*, 2(1), 16037. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.37>
7. Semeraro, N., Ammollo, C. T., Semeraro, F., & Colucci, M. (2020). Coagulopathy of acute sepsis and disseminated intravascular coagulation: Pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Journal of Clinical Medicine*, 9(1), 156. <https://doi.org/10.3390/jcm9010156>
8. Vincent, J. L., Ramesh, M. K., Ernest, D., Bertolini, G., Abel, W., et al. (2020). A biomarker-based approach to personalized treatment of sepsis-associated coagulopathy. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, 58(7), 1091-1100. <https://doi.org/10.1515/cclm-2019-1372>
9. Iba, T., Levy, J. H., Wada, H., Thachil, J., & Warkentin, T. E. (2020). Differential diagnoses for sepsis-induced disseminated intravascular coagulation: Communication from the SSC of the ISTH. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 18(12), 3099-3104. <https://doi.org/10.1111/jth.15000>
10. Tang, N., Li, D., Wang, X., & Sun, Z. (2020). Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 18(4), 844-847. <https://doi.org/10.1111/jth.14768>
11. Levi, M., Thachil, J., Iba, T., & Levy, J. H. (2020). Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *The Lancet Haematology*, 7(6), e438-e440. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(20\)30145-9](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30145-9)
12. Okamoto, K., Tamura, T., Sawatsubashi, Y. (2021). Sepsis and disseminated intravascular coagulation. *Journal of Intensive Care*, 9(1), 15. <https://doi.org/10.1186/s40560-021-00546-1>
13. Asakura, H., & Ontachi, Y. (2021). Biomarkers for diagnosing disseminated intravascular coagulation. *International Journal of Hematology*, 113(4), 422-431. <https://doi.org/10.1007/s12185-020-03007-3>
14. Wada, H., Matsumoto, T., Yamashita, Y., & Mori, Y. (2018). Diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation (DIC) according to four DIC guidelines. *Journal of Intensive Care*, 6(1), 15. <https://doi.org/10.1186/s40560-018-0288-3>
15. Levi, M., & Ten Cate, H. (2019). Disseminated intravascular coagulation. *The New England Journal of Medicine*, 381(4), 382-396. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1814772>
16. Iba, T., Levy, J. H., Connors, J. M., Warkentin, T. E., Thachil, J., & Levi, M. (2020). The unique characteristics of disseminated intravascular coagulation in COVID-19. *J Thromb Haemost*, 18(7), 1739-1744. <https://doi.org/10.1111/jth.14838>